FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

71

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claudine PRISSETTE, épouse DELRIEU

Née le 19 août 1941 à PARIS XIVe

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A PROPOS D'UN CAS DE RETICULO-HISTIOCYTOSE MALIGNE DU NOUVEAU-NE

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1972

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Claudine PRISSETTE, épouse DELRIEU

Née le 19 août 1941 à PARIS XIVe

Ancienne Externe des Hôpitaux de PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

A PROPOS D'UN CAS DE RETICULO–HISTIOCYTOSE MALIGNE DU NOUVEAU–NE

Président : M. ROSSIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

en témoignage de ma reconnaissance.

A mon mari,

avec toute mon affection.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur A. ROSSIER,

qui m'a confié le sujet de cette thèse
et m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

En respectueux témoignage de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur LE TAN,

qui m'a apporté l'aide précieuse de son expérience pour la préparation de ce travail.

A mes Maîtres d'Externat.

- Monsieur le Docteur CACHIN
- Monsieur le Docteur MONSAINGEON
- Monsieur le Docteur BOLTANSKI
- Monsieur le Docteur LAFITTE
- Monsieur le Docteur LIEVRE
- Monsieur le Docteur FOUQUET
- Madame le Docteur AUBRY
- Monsieur le Docteur AUSSANNAIRE
- Monsieur le Professeur J. MARIE
- Monsieur le Docteur MALLET
- Monsieur le Professeur ROSSIER

o O o

I N T R O D U C T I O N

On désigne sous le nom de réticulose, un ensemble d'affections, caractérisé, sur le plan histopathologique, par la prolifération tumorale des cellules du tissu réticulo-histiocytaire, et sur le plan clinique,par des manifestations morbides diffuses, frappant simultanément et électivement des tissus et des organes dans lesquels le tissu réticulo-histiocytaire est abondamment représenté, tels la rate, les ganglions, le foie, les os, la peau, le parenchyme pulmonaire.

La réticulo-histiocytose maligne de l'enfance, affection rare, de classification difficile,est caractérisée par une hyperplasie généralisée, dont le caractère de malignité peut être plus ou moins prononcé.

Hématologistes, anatomopathologistes, cliniciens, ne sont pas d'accord sur la nosologie de cette maladie, ses rapports avec les autres affections malignes du système réticulo-endothélial.

Cette affection prit toute son importance avec les publications d'OBERLING, le travail de CATHALA, dans la thèse de BOULENGER et enfin, l'ouvrage magistral de CAZAL.

D'après CAZAL, on désigne, sous le nom de réticulose maligne, ou mieux, de réticulose histio-monocytaire, de réticulose histiocytaire maligne, "une prolifération systématisée, irréversible, atypique , paraplasique, du tissu réticulo-histiocytaire".

Dans ce groupe déjà confus par une terminologie exagérément abondante, on peut, semble-t-il, individualiser avec SACREZ :

1) une forme néonatale de silhouette assez imprécise,

2) une forme, dite médullaire, appelée par SCOTT et ROBB-SMITH "réticulose histiocytaire médullaire" particulière à l'adulte et voisine, morphologiquement de la maladie de HODGKIN, et de certaines réticulo-sarcomatoses,

3) enfin, une forme plus fréquente, nommée leuco-réticulose maligne, comparable à la leucose à monocytes, type SCHILLING, caractérisée par la présence dans les différents tissus, mais également dans le sang circulant et dans la moelle osseuse, d'éléments anormaux de vocation à la fois tissulaire et sanguine.

./.

Ces affections, dont la terminologie est si imprécise et si décourageante, représenteraient la déviation cancéreuse du tissu réticulo-histiocytaire. Elles sont, en gros, caractérisées par une maladie généralisée à manifestations essentiellement hépato-spleno-ganglionnaires. L'anémie et les perturbations de l'équilibre leucocytaire y tiennent une grande place.

C'est à la forme néo-natale des réticuloses malignes que ce travail sera consacré.

En 1954, le Professeur SACREZ et ses collaborateurs ont eu l'occasion d'observer chez un nouveau-né une maladie très particulière : cliniquement, elle était caractérisée par une atteinte essentiellement cutanée, nodulo-hémorragique, et une évolution foudroyante vers la mort. Anatomiquement elle correspondait à une prolifération systématisée, réticulo-histiocytaire. Après avoir d'abord considéré ce cas comme une maladie de LETTERER-SIWE, les auteurs ont ensuite isolé et publié l'observation, sous la dénomination de "réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né."

En 1955 AMATO publie un cas analogue, observé également en 1954 sous le titre "Istiocitopatia congenita maligna del neo-nato". L'auteur crée le terme d'Histiocytopathie qui a l'avantage d' être plus vaste que "réticulose" et sans implication étio-pathogénique précise.

Après SACREZ et AMATO, quatre autres observations similaires ont été publiées.

Nous allons relater, dans une première partie, notre observation propre, ainsi que les six cas connus de réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né, exposés et résumés sous forme de tableaux puis nous consacrerons la 2ème partie de ce travail à tenter de définir les principales caractéristiques étiologiques, cliniques, hématologiques et anatomiques de l'affection.

La 3ème partie sera consacrée à la revue des cas touchant de plus ou moins près la réticulo-histiocytose maligne congénitale. Nous poserons successivement la question des rapports entre la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né et :

- la maladie de LETTERER-SIWE,

- la leucémie à monocytes.

RAPPEL HISTIOLOGIQUE

L'élément fondamental du système réticulo-endothélial est constitué par des cellules réticulaires fixes, indissociables des fibrilles pré-collagènes qui leur servent de soutien. Ces cellules réticulaires sont caractérisées par leur grande taille, leur protoplasme assez peu abondant et peu colorable, leur gros noyau, dont le réseau chromatinien à larges mailles contient 2 à 3 nucléoles très nets.

La cellule réticulaire peut présenter des aspects différents :

- aspect macrophagique,
- évolution dans le sens de l'histiocyte, à noyau plus fin, à chromatine peignée, peu nucléolé,
- cellules de l'endothélium réticulaire lui-même, de l'endothélium des sinus lymphatiques des ganglions, des sinus sanguins de la rate, de capillaires sinusoïdes de la moëlle osseuse,
- cellules de soutien de différents organes, comme le poumon, le foie (cellules de Küpfer) le pancréas, le thymus, l'hypophyse, les surrénales,
- l'hémohistioblaste est une cellule réticulaire devenue libre. C'est la cellule souche des éléments sanguins.

  De lui dépend directement le monocyte.

OBSERVATION PROPRE

L'enfant François D. est né le 15.3.68 à 19 heures.

L'accouchement a été normal, à terme.

- présentation céphalique,
- rupture spontanée des membranes, pendant le travail,
- durée du travail : 2 heures,
- le premier cri a été immédiat, il n'y a pas eu de réanimation.

Poids de naissance : 4.050 g. - Taille : 51 cm.

A.P.G.A.R. = 9

Cependant, le liquide amniotique était teinté, le placenta "d'aspect dégénératif avec calcifications", et surtout on notait l'existence, dès la naissance, d'un purpura disséminé sur tout le corps, prédominant au niveau de la face.

A l'examen, à 22 heures, on notait :

- Coloration normale, pas de cyanose ni d'ictère.
- Périmètre crânien : 35 cm.

Examen cardio-pulmonaire.

- Bruits du coeur : normaux.
- Fémorales perçues.
- Rythme cardiaque : 140.
- Pas de dyspnée.
- Auscultation pulmonaire normale.

Examen abdominal :

- le foie déborde de deux travers de doigt,
- la rate est normale
- pas de vomissement, pas de diarrhée, anus normal, pas de masse abdominale palpable.

Examen neurologique :

- cri vigoureux, bonne gesticulation,
- fontanelle normale,

./.

- réflexes archaïques : Grasping +
  Moro +
  Points cardinaux +
  Succion +
  Incurvation du tronc +
  Redressement et marche : non recherchés.

- nuque tonique.

Pas de malformation apparente, mais ecchymoses en taches sur le visage, le tronc, les membres et la lèvre inférieure, purpura au niveau de la présentation et des membres, petite hémorragie du cordon.

Antécédents familiaux

Père : bien portant, rien à signaler.

Mère : quatrième pare de 42 ans, septième grossesse, groupe sanguin A rhésus positif.

A fait 3 fausses couches spontanées :

1ère en 1964, à deux mois

2ème en 1966, à quatre mois

3ème en 1967, à six semaines

A reçu, au cours de la dernière grossesse :

. au début, un traitement hormonal, en raison des fausses couches antérieures,

. du 4ème au 7ème mois, de la Rovamycine (0,50 g. par jour) pour une infection urinaire tenace,

. au 6ème mois,Arphos B 12, 2 ampoules par jour,

. pendant le 7ème mois, Lasilix, 3 comprimés à 0,04 g., pendant 2 jours par semaine,
et Potassium, 2 comprimés par jour, car prise de poids importante et rapide,

. Chlorammonic (0,50 g. de chlorure d'ammonium) 3 fois 2 comprimés par jour, pendant 3 semaines),

. Fumafer : 1 comprimé matin midi et soir,

- Diupriskal (association de chlorothiazide 0,25 g.
chlorure de potassium 0,25 g.
Reserpine 0,125mg

1ère prescription le 1.12.67 (5 mois et demi)
3 comprimés par jour, 2 jours par semaine pendant trois semaines,

2ème prise : 1 comprimé vers le 1er mars (8 mois et demi)

./.

On note par ailleurs :

- Un contage possible d'oreillons en décembre (6 mois).
- Une élévation thermique à 37°8-38° pendant la dernière semaine de la grossesse, avec apparition de vésicules d'herpès sur la lèvre supérieure.

- Un terrain allergique :
  - . asthme, rhume des foins,
  - . sensibilisation au pollen et à la poussière, traitée par le Professeur HALPERN,
  - . réaction allergique à une transfusion lors d'une deuxième naissance.

Examen du placenta : les 2 fragments examinés montrent des villosités choriales de structure sensiblement normale. Il n'est pas observé d'infiltration inflammatoire. La recherche systématique de kystes de toxoplasmose et de cytomégalie s'est révélée négative.

Numération formule sanguine: 4.000.000 globules rouges, 15.000 globules blancs, 150.000 plaquettes.

Fratrie : une soeur née en 1947, d'un 1er lit : bien portante,
deuxième soeur née en 1959 d'un 2ème lit : allergie,
troisième soeur née en 1961 d'un 2ème lit : eczéma.

Rhinopharyngite récente chez les 3 enfants.

Aucun syndrome hémorragique dans la famille.

Devant ce syndrome hémorragique avec hépato-mégalie, l'enfant est hospitalisé aussitôt, dans le service du Professeur ROSSIER.

A l'admission, on note :

- examen identique au précédent,
- cri un peu plaintif,
- méconium +
- urines normales,
- pas de malformation évidente, mais pli palmaire transverse unilatéral, repli cutané cellulo-adipeux cervical postérieur,
- l'enfant est couvert d'éléments purpuriques prédominant sur la présentation, et d'ecchymoses dont l'aspect évoque l'apparition 24 à 48 heures avant l'accouchement (pas d'éléments plus anciens, pas de biligénèse locale).
  Pas d'élément nouveau depuis la naissance,
- le foie est augmenté de volume : 6 à 7 cm sur la ligne mamelonnaire,
- pas d'anomalie squelettique.

./.

Il s'agit donc d'un purpura ecchymotique néo-natal et on évoque la possibilité d'une origine :

- infectieuse (mais pas de fièvre),
- cocci, listeria,
- toxoplasme,
- virus (rubéole...)

et surtout hémopathique,

- d'origine maternelle (anticorps ?)
- leucosique,
- anémie mégacaryocytaire
- thrombopénie idiopathique (Fanconi)

ou toxique (prise de chlorotiazide par la mère).

On fait en urgence :

- Numération formule sanguine, avec plaquettes.
  Recherche groupe sanguin, rhésus, examen de la crase sanguine.
- Prélèvements multiples : nez, gorge, yeux, estomac, ombilic pour recherche de germes.

La première numération formule sanguine révèle :

- 4.200.000 globules rouges
  hémoglobine 88%, valeur globulaire 1,04
- 4.300 globules blancs, dont 4% de polynucléaires neutrophiles
  96% de lymphocytes
- 30.000 plaquettes

Groupe sanguin : A rhésus positif (le même que la mère).

Le 16.3.68 à 10 h.30

L'enfant est mis sous perfusion de :

- sérum glucosé isotonique (250 cc), avec
  chlorure de sodium 0,250 g.
  lactate de potassium 0,010 g.
  gluconate de calcium 1/2 ampoule
  Totapen 1 g.
  Colimycine 0 g.20
  Solumedrol 12 mg.

./.

A l'examen : le purpura est disséminé sur tout le corps, prédominant au niveau de la face, fait de

- quelques ecchymoses aux membres inférieurs,
- petites pétéchies sur l'abdomen,
- larges ecchymoses sur la face antérieure du thorax, moins nombreuses sur la face postérieure et sur les membres supérieurs,
- de pétéchies et d'ecchymoses très nombreuses sur la face et le crâne.

Il n'y a pas d'ecchymoses sur les muqueuses buccale et gingivales.

Le foie est très gros (6 cm) sur la ligne mamelonnaire.

La fontanelle n'est pas tendue ; les réflexes archaïques sont tous présents. Le cri est bon.

Examens complémentaires :

- ponction médullaire : granulocytes 3%
  normoblastes 26,5%
  leucocytes hyalins 14%
  cellules réticulo-histiocytaires 56,5%

Aplasie presque complète de la série granuleuse sauf quelques éosinophiles.

Aucune monstruosité cellulaire ; mitoses très nombreuses.

- fonds d'oeil droit et gauche normaux,
- étude de l'hémostase :
  . plaquettes : 70.000/mm3
  . rétraction du caillot : normale,
  . hématocrite : 40% (normale 44%)
  . lyse du caillot : nulle en 6 heures
  . complexe prothrombique : 33% (normal : 60 à 100%)
  . Prothrombine : 17% (normale 60 à 100%)
  . Proconvertine et facteur Stuart : 13% (normal 60% à 100%)
  . Accélérine : 80% (normale 80 à 100%)
  . Prothrombine sérique : < 10% (Normale < 30%)
  . Temps de Howell : 1'30" normal.
- Radiographies osseuses : pas d'anomalie visible.
- Radiographie thoracique : accentuation de la trame bronchique (clichés faits au lit).

On fait immédiatement une enquête :

- virale (herpès, rubéole, oreillons)
  inclusions cyto-mégaliques.
- infectieuse (Bordet-Wasserman, toxoplasmose) ./.

- immunologique, sur le sang de la mère et de l'enfant.

Devant l'hypoplaquettose et l'atteinte du complexe prothrombique, on décide de faire une exsanguino-transfusion à 17 heures :

- injection-soustraction par la veine ombilicale de 450 cc de sang A rhésus positif,
- excellente tolérance ; a reçu 1 g. de gluconate de calcium,
- le catheter est laissé en place.

Numération formule sanguine à 14 h.30, avant l'exsanguino-transfusion :

- 3.770.000 globules rouges, hémoglobine 80% valeur globulaire 1,06.
- 3.700 globules blancs 1% Polynucléaires neutrophiles
  1% " éosinophiles
  77% lymphocytes
  17% monocytes
  1% plasmocytes
  3% cellules mononucléées à cytoplasme basophile.
- 35.000 plaquettes.

Numération formule sanguine après exsanguino-transfusion, à 21 heures.

- 4.050.000 globules rouges, hémoglobine 80% valeur globulaire 1.
- 4.100 globules blancs 4% de Polynucléaires neutrophiles
  3% poly nucléaires éosinophiles
  91% lymphocytes
  1% monocytes
  1% cellules hyper basophiles.
- 50.000 plaquettes.
- Urée sanguine : 0,62 g/l

Numération formule sanguine de la mère :

- 4.000.000 globules rouges 80% hémoglobine, valeur globulaire 1.
- 15.000 globules blancs 90% Poly nucléaires
  10% lymphocytes.

- 150.000 plaquettes.

En résumé :

. syndrome hémorragique existant à la naissance, sans intervalle libre,

pas d'ictère au bout de 18 heures,
hépatomégalie importante, sans splénomégalie,

. biologiquement : atteinte de deux lignées, blanche et plaquettaire,

hypoprothrombinémie
présence de cellules réticulo-histiocytaires dans la moelle.

. radiologiquement :

pas de lésion osseuse,
infiltration périhilaire bilatérale.

On est amené à rediscuter la possibilité d'une réticulose congénitale, mais ce diagnostic paraît encore surprenant car il n'y a ni éruption, ni anomalie radiologique pulmonaire et squelettique.

On n'écarte pas d'emblée une réaction réticulo-histiocytaire au cours d'une aplasie relevant d'une autre étiologie.

L'évolution immédiate est favorable : La courbe thermique est normale, pas de diarrhée, alimentation normale. Le purpura s'estompe ; pas de nouvelle lésion hémorragique sur la peau, ni d'éruption.

Plusieurs numérations formule sanguine sont faites, qui montrent

- une accentuation de la leucopénie,
- une confirmation de l'agranulocytose, avec lymphocytose relative et des monocytes sensiblement normaux.

Le 18 Mars, l'enfant reçoit 3 cm3 de P.P.S.B. et le 20 Mars une transfusion de 80 cm3 de sang.

Le nombre de plaquettes augmente progressivement :

30.000 au départ le 16 Mars, puis
70.000
100.000 le 18 Mars
180.000 le 20 Mars

./.

L'hypoprothrombinémie est longue à se corriger :

54% à 100% le 24 Mars.

Il n'a jamais été observé de cellules anormales dans le sang, uniquement quelques formes jeunes, des métamyélocytes.

Le 20 Mars, arrêt de la perfusion. Traitement per os :

Pénicline 1 g
Cortancyl 12 mg

- Tous les examens bactériologiques sont négatifs.
- La recherche de cellules à inclusions cyto-mégaliques est négative.
- Le bilan hépatique révèle :

. transaminases glutamo-pyruviques : 120 unités
. protides : 52 g/l
. lipides 6 g/l
. cholestérol 1,77 g/l
. urée sanguine 0,27 g/l

Electrophorèse des protéines : 52 g/l

. albumine : 37,8 g o/oo
. globulines : alpha 1 .... 1,4 o/oo
alpha 2 2,9
bêta 4,4
gamma 5,5

- Le séro-diagnostic de la toxoplasmose est négatif.
- Recherches virales négatives.

Recherche d'anticorps anti-leucocytes : négative
" " anti-plaquettes, en présence de chlorothiazide : négative.

Immuno-électrophorèse

. diminution modérée des gamma G globulines
. l'absence de gamma A globulines est surprenante, compte-tenu de l'exsanguino-transfusion.
. diminution de l'albumine.

Le 26 Mars, onzième jour de la vie, ce que l'on redoutait, en raison de l'agranulocytose, arrive :

- la température monte à 38°9,
- l'aspect violacé des téguments paraît en rapport avec la résorption des ecchymoses,
- oedème des paupières,
- hepatomégalie identique,
- la rate est palpable.

./.

Le 27 Mars : température normale mais :

Eruption maculeuse généralisée, prédominant sur le tronc et la face, morbilliforme.

Le foie déborde de 4 cm le rebord costal.

Le reste de l'examen est normal.

Il semble bien s'agir d'une éruption médicamenteuse. L'Ampicilline est remplacée par une Tetracycline.

L'aspect et l'état de nutrition sont bons, malgré une perte de poids de 450 g depuis la naissance.

On fait une nouvelle ponction médullaire, qui confirme l'agranulocytose : moëlle très pauvre, 0% de granulocytes,
82% de cellules histiocytaires
17% de lymphocytes
1 normoblaste

Le 29 Mars, quinzième jour de la vie :

- l'éruption s'est accentuée et la température est à 39°,
- l'enfant boit mal,
- l'érythème est étendu sur tout le corps, avec macules confluentes rouge vif,
- le faciès est un peu bouffi, le foie déborde de trois travers de doigt,
- fontanelle normale, réflexes normaux.

Devant cette fièvre et l'altération de l'état général, on considère qu'il s'agit d'une infection sévère (septicémie ou foyers suppurés) et l'on fait une hémoculture.

L'enfant est perfusé, avec sérum glucosé isotonique (200cc)
et Gentamycine 3 mg
Keflin 180 mg en 3 fois .
Per os : Cortancyl, même dose.

Le 30 Mars les événements se précipitent :

- la température est à 37°, on découvre un oedème léger des jambes, les paupières sont infiltrées,
- le foie a encore augmenté de volume (il déborde de 5 à 6 cm le rebord costal) et il est de plus en plus dur.

En raison des oedèmes, l'on réduit la perfusion et la ration hydrique.

./.

Mais malgré ces mesures, l'état de l'enfant s'aggrave rapidement : il devient grisâtre, geignard, une dyspnée apparaît avec, à l'auscultation, des râles sous-crépitants dans le champ pulmonaire droit, et une tachycardie à 200/minute. On ajoute au traitement:Digitaline II gouttes.

Les oedèmes s'étendent, tant au niveau de la face que des membres et de l'abdomen, qui est tendu.

La peau est luisante et infiltrée, l'éruption persiste, devient violacée, mais sans caractère hémorragique.

On note l'apparition d'une olligo-anurie et de désordres ioniques : hyponatrémie à 122 m E q
chlore ..... 85 m E q
potassium .. 5,6 m E q

Le 31 Mars :

- gêne respiratoire, avec petit tirage sus-sternal,
- le foie a encore augmenté de volume : 6 cm sur la ligne mamelonnaire. Pas de reflux hépato-jugulaire,
- le ballonnement est encore considérable,
- radio pulmonaire : il semble exister un foyer triangulaire paracardiaque droit.

Dans la soirée : état alarmant, teint gris, cyanose péribuccale, respiration irrégulière, difficile (25 mouvements par minute), oedèmes de plus en plus importants.

L'enfant refuse de boire et cependant prend du poids (230 g en deux jours), ce qui s'explique certainement par l'o ligo-anurie. Brusquement, au cours d'un vomissement, l'enfant fait une fausse route. Toutes les manoeuvres de réanimation (aspiration et massage cardiaque) resteront vaines.

La mort survient donc au seizième jour, dans un syndrome oedèmateux.

./.

HEMOGRAMMES

Dates	Hémat. par mm3	Hémoglob. g/litre	Valeur globul.	Leucocyt. par mm3	Plaquet. par mm3	Granulocytes			Lymphoc.	Mono.	Eléments anormaux
						Neut.	Baso	Eos.			
16.3.68 1 h	4.200.000	88%	1,04	4.300	30.000	4			96 %		
16.3.68 10 h	4.050.000	90%		5.000	50.000						
16.3.68 14 h 30	3.770.000	80%	1,06	3.700	35.000	1		1	77 %	17	3cel. hyperbaso
EXS-TR. → 16.3.68 21 h	4.050.000	80 %	1	4.100	50.000	4		3	91 %	1	1 cel. hyperbaso.
17.3.68	4.020.000	80 %	1	5.000	90.000						
PPSB → 18.3.68	3.950.000	80 %	1	2.600	110.000	3			91 %	6	
19.3.68	3.850.000	76 %	0,99	2.300	55.000	2		2	89 %	4	1 myélo - 1 méta - myélo-1 cel hyperb.
TRANSF → 20.3.68	4.100.000	83%	1,01	2.600	80.000				93%	4	1 myélo-1 méta - myélo.1 plasmo.
21.3.68	4.330.000	100%	1,09	2.600	55.000	1		2	95 %	1	1 plasmoc.
22.3.68	4.550.000	99%	0,95	3.100	70.000	1			92%	6	1 cel. hyperbaso.
23.3.68	5.030.000	100%	0,99	3.200	80.000	0			96%	3	1 cel. hyperbaso
24.3.68	4.950.000	95%	0,96	3.000	70.000	0			98%	2	
25.3.68	4.600.000	95 %	1,03	5.800	70.000				96%	4	
26.3.68	4.750.000	84%	0,88	3.600	80.000	0		1	93 %	4	2 plasmoc
27.3.68	3.950.000	78%	1	4.300	90.000	0			99%	1	
28.3.68	3.800.000	70%	0,92	3.500	105.000	1			94%	3	1 plasmoc
29.3.68	4.500.000	90%	1	3.000	140.000	0			89%	8	3plasmoc. 1 méta.
30.3.68	3.100.000	68%	1,09	2.000	60.000	2		1	68%	27	1 myélo éos. 1 plasmoc.

A U T O P S I E

Pratiquée le 1.4.68 à 11 h.15, soit 12 heures après la mort.

1°) MACROSCOPIE

Abdomen : pas d'épanchement peritonéal.

Intestins : très fortement météorisés.

Rate 30 g : congestive

Foie 180 g : aspect macroscopique dans les limites de la normale.

Reins droit et gauche 23 g chacun : Pâles, absence d'altérations surrénales congestives.

Pancréas 12,3 g :le pancréas semble moins aplati que normalement. aspect blanc, finement lobulé, mais ses bords ne sont pas émoussés. La palpation ne donne pas l'impression de granulation, seulement une sensation de fermeté du tissu parenchymateux. Pas d'oedème de la séreuse. Les lobules, de taille inégale, sont plus saillants que normalement.

Thorax : léger épanchement pleural droit.

Poumon droit : le lobe inférieur est altéré avec présence de nodules abcédés dans le parenchyme cyanique, quelques trainées purulentes au niveau de la grande scissure.

Poumon gauche : normal.

Coeur : de taille régulière, normale. Pas de communication inter ventriculaire, gros vaisseaux de la base normalement implantés.

Thymus : de taille normale.

Crâne : hémorragie méningée peu intense intéressant les convexités occipitales.

CONCLUSION : Pleurésie droite
Lobite supérieure droite
Hémorragie méningée.
Pancréas d'aspect pathologique

Pancréas : après fixation pèse 14 g, il est épaissi, sa section

./.

tend à s'arrondir. La lobulation est nette mais différente de la lobulation que l'on voit habituellement au cours de la mucoviscidose.

Thymus : pèse 5 g, son aspect est normal, il ne présente ni foyer hémorragique, ni infiltration tumorale.

Poumon : bien constitué, comporte 3 lobes à droite et 2 à gauche. Le lobe inférieur droit est congestionné et infiltré. La plèvre viscérale est recouverte de quelques fausses membranes, le lobe supérieur et le lobe moyen droits ne sont pas infiltrés.

Le poumon gauche (2 lobes) est congestif, mais non infiltré.

Dans la bifurcation trachéo-bronchique on voit deux ganglions mesurant 10 mm sur 5 mm.

Le long de la veine cave supérieure se trouvent aussi de petits ganglions, dont 2 ont été prélevés.

La coupe du poumon montre que le lobe inférieur droit est presque entièrement infiltré, avec de nombreuses zones violacées de congestion.

L'aspect est celui d'une lésion inflammatoire mais il n'y a pas abcédation véritable.

Les autres lobes pulmonaires sont peu altérés.

Les surrénales sont de taille normale, non hémorragiques.

2°) HISTOLOGIE

Poumon

Les six fragments examinés montrent que la base droite est le siège de lésions inflammatoires notables, avec épaississement de la plèvre, recouverte d'exsudats fibrineux.

Le poumon est le siège d'une alvéolite leucocytaire disséminée, avec nécrobiose. La lumière des bronches est fréquemment encombrée de débris cellulaires.

Les autres lobes pulmonaires ne comportent pas d'alvéolite notable ; par contre la paroi des bronches est fréquemment infiltrée par des cellules réticulo-histiocytaires, avec parfois envahissement des lymphatiques.

./.

La plèvre n'est pas atteinte par la prolifération histiocytaire.

Cerveau

Un fragment de structure normale ; pas d'infiltration cellulaire.

Pancréas

Les deux fragments examinés, prélevés au niveau de la tête et de la queue du pancréas, révèlent une atteinte massive du conjonctif interstitiel par la prolifération histiocytaire. Celle-ci est constituée par des cellules arrondies ou ovalaires pourvues d'un cytoplasme moyennement abondant, légèrement acidophile, d'un noyau arrondi ou ovalaire, clair, parfois nucléolé. Il n'y a pratiquement pas de monstruosité nucléaire, mais les mitoses ne sont pas rares.

Rein

Les deux fragments examinés sont atteints de façon massive par la prolifération histiocytaire, rendant parfois le tissu rénal méconnaissable.

Myocarde

Les trois fragments étudiés présentent une prolifération histiocytaire intra myocardique, parfois même sous-endocardique.

L'étude microscopique systématique montre aussi des foyers de prolifération histiocytaire dans l'oesophage, l'estomac, le colon, la trachée, les ganglions médiastinaux, le tissu conjonctif péri-thyroïdien et péri-surrénalien, dans les parotides, ainsi que dans le thymus.

La rate, par contre, ne semble pas comporter de foyer de prolifération histiocytaire bien caractérisée.

Sternum et côtes

Les espaces médullaires de l'os sont le siège d'une prolifération importante de cellules réticulo-histiocytaires d'aspect très monomorphe.

./.

Le foie

Présente plusieurs espaces porte épaissis, infiltrés par des cellules mononucléées du type réticulo-histiocytaire.

COMMENTAIRES DE L'EXAMEN MACROSCOPIQUE ET HISTOLOGIQUE

Cause de la mort : infection pulmonaire , le lobe inférieur droit est très infiltré ; épanchement du même côté ; quelques fausses membranes.

Pancréas

- le pancréas est tuméfié, son poids est très augmenté en comparaison avec un pancréas normal du même âge (presque le double),
- la section tend à s'arrondir, les bords sont émoussés,
- la lobulation est volumineuse, on ne voit pas la fine lobulation que l'on voit par exemple au cours de la mucoviscidose.

Comme il existait dans l'examen hématologique une atteinte portant sur les 3 lignées (légère anémie, thrombocytopénie, leucopénie avec granulopénie très considérable) l'atteinte massive de ce pancréas a soulevé la possibilité d'une hypoplasie du pancréas exocrine avec lipomatose, mais pas de tissu adipeux.

microscopiquement :

acini très reconnaissables, pas d'hypoplasie du pancréas exocrine. Prolifération cellulaire très intense qui intéresse tout le tissu conjonctif interstitiel du pancréas, au niveau de la tête, mais aussi du corps et de la queue.

Reins

- Très gros, très pâles (alors que normalement ils sont très congestifs, pesant environ 25 g (normalement 15 à 20 g)

microscopiquement :

tissu instertitiel atteint par la même prolifération cellulaire, qui est ici en plages assez notables, mais qui laissent entre elles des zones de tissu rénal reconnaissable. On ne voit plus qu'une prolifération très monomorphe : aucune structure rénale antérieure ne subsiste. Ce caractère monomorphe de la prolifération cellulaire est un fait sur lequel il faut insister :

./.

- les noyaux sont arrondis, parfois nucléolés, violets,
- le cytoplasme est acidophile, peu abondant,
- les mitoses sont très nombreuses

Os

Prolifération cellulaire monomorphe histiocytaire, sans tissu médullaire normal avec éléments bigarrés, mégacaryocytes par exemple. Myelogramme : éléments monocytaires, histiocytaires, avec noyaux un peu quadrangulaires mais pas de nucléoles importants, quelques vacuoles dans le noyau.

Foie

Nombreux espaces porte épaissis, infiltrés par ces éléments mononucléés.

Ganglions Médiastinaux

Prolifération cellulaire du même type.

Poumon

Prolifération au niveau du conjonctif des bronches.

Trachée, oesophage, estomac, colon : id.

Myocarde

Entre les fibres dissociées par un oedème, prolifération cellulaire considérable avec mitoses, comme dans les reins et le pancréas, sorte de "myocardite interstitielle, mais non inflammatoire".

Quand on regarde l'ensemble de cette prolifération très monomorphe, on ne voit pas l'aspect "granulomateux" que l'on voit habituellement dans l'histiocytose X.

Donc, chez cet enfant décédé à l'âge de 16 jours on a trouvé une prolifération hystiomonocytaire pluriviscérale très importante, mais localisée essentiellement au niveau du pancréas et des reins.

Le diagnostic d'hypoplasie exocrine du pancréas, avec lipomatose avait été évoqué lors de l'autopsie, devant ce pancréas si volumineux, en raison de l'atteinte des 3 lignées

./.

sanguines que l'on peut observer dans ce syndrome. Mais l'aspect histologique écarte complètement ce diagnostic. On peut en effet observer dans la moëlle des cellules jeunes dans une proportion allant de 15 à 20%.

La deuxième possibilité que l'on peut évoquer est une leucose congénitale mais quand il n'y a pas de syndrome cutané bien caractérisé, avec des nodules, le diagnostic clinique est aussi très embarrassant.

D'après LAVAL il existe des nodules cutanés dans un peu plus de 50% des cas de leucose congénitale que l'on peut dénombrer dans la littérature.

Dans cette observation, simple purpura avec ecchymoses.

De plus, dans les leucoses congénitales, on trouve une hyperleucocytose alors qu'ici existe une leucopénie avec granulopénie presque totale, et les cellules que l'on trouve dans la moëlle ne sont pas des cellules souche du type lymphoblastique ou myeloblastique que l'on peut trouver habituellement dans les leucoses congénitales, mais des cellules de la série histiomonocytaire, ce qui est confirmé par l'examen histologique des organes, en particulier du pancréas, des reins.

On a tendance à classer cette observation dans le cadre des réticuloses congénitales. Il faudrait la rapprocher des réticuloses histiomonocytaires décrites par PAGON depuis longtemps.

CAZAL considère la réticulose histiomonocytaire comme une prolifération métaplasique des cellules réticulo-histiomonocytaires avec prolifération cellulaire qui peut rester localisée, mais aussi, très souvent envahir le sang périphérique.

La difficulté réside dans le fait que le cadre nosologique des réticuloses histiocytaires n'est pas encore bien délimité vis-à-vis essentiellement de ce que les auteurs actuels décrivent sous le nom "d'histiocytose X".

Par exemple, nous connaissons tous la maladie de LETTERER SIWE, qui constitue un des éléments parmi les 3 éléments fondamentaux des histiocytoses X, les 2 autres étant la maladie de HAND SCHÜLLER CHRISTIAN et le granulome eosinophile des os.

Or, la maladie de LETTERER-SIWE est incorporée par CAZAL dans sa description de la réticulose histiomonocytaire Il semble que la réunion de ces 2 groupes d'affections

./.

(Réticulose histiomonocytaire et Histiocytose X) s'explique par le fait que dans les deux cas il s'agit d'une prolifération de cellules histiomonocytaires (cette prolifération est habituellement pluriviscérale) et l'évolution de ces affections est habituellement très sévère, sinon mortelle.

On peut peut-être quand même trouver des éléments qui permettent de les séparer. Les deux faits que l'on pourrait mettre en avant sont :

- d'une part la possibilité pour les affections qui relèvent du groupe des Réticuloses histiomonocytaires d'envahir fréquemment le sang périphérique,

- d'autre part, dans les Réticuloses histiomonocytaires on constate comme ici une prolifération très monomorphe alors que dans les histiocytoses X la prolifération cellulaire est habituellement plus bigarrée, plus granulomateuse. Par exemple, dans le granulome eosinophile le caractère granulomateux est évident. Cependant, dans la maladie de LETTERER-SIWE, la prolifération cellulaire n'est pas tellement granulomateuse, ce qui peut provoquer une confusion difficile à éclaircir.

Dans cette observation :

- absence d'éruption maculo papuleuse croûteuse d'efflorescence des vaisseaux cutanés, de nodules violacés d'allure parfois tumorale que l'on rencontre dans la leucose à monocyte ou dans les réticuloses malignes. L'absence de manifestation cutanée n'a été notée que dans une seule observation de maladie de LETTERER-SIWE;

- d'autres symptômes manquaient :

  manifestations pulmonaires cliniques radiologiques (mais les clichés au lit étaient médiocres),

  la fièvre a été tardive,

  la splénomégalie a été discrète, il n'y avait pas d'adénopathie,

  dans le sang : l'agranulocytose constatée est un fait exceptionnel. Peut-être est-elle imputable à l'envahissement médullaire massif par des cellules de la série histiomonocytai

  évolution : la survenue d'un syndrome oedemateux n'est pas rare,

  l'apparition d'une infection pulmonaire, d'un ictère, ont précédé de peu l'évolution fatale.

./.

Le traitement habituel des réticuloses de l'enfant est :

- corticoïdes
- antimitotiques (Vincaleucoblastine)

Le Professeur ROSSIER a publié un cas d'histiocytose néo-natale avec (lésions cutanées diffuses généralisées (à 4 mois)
(lésions ganglionnaires, thymiques et osseuses
traité par Vincaleucoblastine. A 14 mois, l'enfant était en très bon état.

A noter la découverte dans les cellules réticulées d'un granulome osseux, d'inclusions cytoplasmiques d'apparence virale, filamenteuses, tubulaires, finement striées transversalement.

Le Dr ALAGILLE a rapporté également une observation de réticulose néo-natale, pour laquelle un traitement par Vincaleucoblastine et Corticoïdes pendant deux ans a permis une rémission complète avec un recul d'un an et demi.

Dans cette observation, la Vincaleucoblastine n'a pas été employée, car le diagnostic est demeuré incertain, jusqu'à l'étude histologique. De toute façon l'existence de l'agranulocytose rendait son utilisation extrêmement risquée.

OBSERVATIONS CONNUES

I - Observation de SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN G., CAHN R., (1954)

- Garçon premier né ; parents en bonne santé. Pas d'antécédent maternel spécial, pas d'avortement antérieur.

- Poids de naissance : 3.450 g - Grossesse et accouchement normaux, mais réanimation pendant 5 minutes.

- Admis le jour de sa naissance, le 26.3.1954, âgé de 5 heures, pour tumeurs et nodules, de taille variable, disséminés sur tout le corps.

- A l'examen : sur un fond bistre (anémie et subictère), on est frappé par une tumeur de 5 cm sur 1 cm, rouge vineuse, ferme, exulcérée, à topographie lombaire. Les mêmes éléments, mais plus petits, se retrouvent au niveau du cuir chevelu, et de la région cervicale postérieure. En plus, existent des éléments inférieurs à quelques millimètres, sans relief, d'aspect plus ou moins angiomateux, avec tous les intermédiaires vers les nodules.

  Etat général satisfaisant : pas d'hépato-spléno-mégalie, ni d'hypertrophie ganglionnaire.

- Examens complémentaires

  . Radiographies du thorax et du squelette : normales.
  . Bordet-Wasserman : négatif.

- Hémogramme : Hémoglobine 100%
  Globules rouges 3.120.000
  " blancs 19.600 à 44.000, avec 70 à 80% de paramyeloblastes monocytoïdes, c'est-à-dire de grandes cellules mononucléées, à noyau parfois échancré, et à granulations neutrophiles. Présence de rares promyelocytes atypiques - 1 à 5% de polynucléaires neutrophiles.

  10 à 25% de lymphocytes.

  La formule reste constante au cours de l'évolution, seul le nombre de globules rouges varie.

- Moëlle tibiale : image polymorphe avec des représentants

./.

de toutes les lignées hématopoïetiques. La série granulocytaire prédomine largement, avec des myeloblastes et des myélocytes très atypiques, aboutissant à la formation de quelques polynucléaires très anormaux, bi ou trinucléés, à cytoplasme bleu sale.

- Biopsie d'un nodule cutané : infiltration du derme profond par des éléments mononucléés, histiocytes surtout, mais aussi des éléments réticulaires anastomosés.

  L'infiltration est diffuse, ou en placards plus ou moins confluents, avec topographie périvasculaire et périglandulaire.

  L'hypoderme est à peu près inintéressé.

Evolution

A partir du deuxième jour la fièvre varie de 37°5 à 40° ; l'état général s'altère malgré le traitement (Pénicilline 200.000 unités par jour et traitement symptomatique).

Dans les urines : albuminurie
sédiment : globules rouges, globules blancs et cylindres.

L'urée sanguine monte à 1,80 g/litre

L'hémoculture est positive au staphylocoque 40 heures avant la mort.

L'enfant meurt le 4.4.1953 à l'âge de 10 jours.

Autopsie : Elle révèle une prolifération réticulo-histiocytaire avec conservation de la structure pré-existante, non seulement au niveau de la peau, mais aussi de la rate, des ganglions, du tissu périganglionnaire, du foie, du pancréas, des surrénales, des reins, de la choroïde.

En conclusion

La structure cytologiquement polymorphe (réticulaire, histiocytaire, lymphoïde et myeloïde) s'opposant à l'hypothèse de leucémie, fait admettre aux auteurs le diagnostic de réticulose histiocytaire maligne, le retentissement hématologique devant être considéré comme un épiphénomène au cours de l'évolution de la maladie.

P.S.- une fille est née en 1954, en bonne santé.

II - Observation d' AMATO (1955)

- Enfant premier né, parents en bonne santé, mais cousins au ler degré. Né à terme ; poids de naissance 3.200 g.

- Admis le 23.2.1954, 24 heures après la naissance pour manifestations cutanées existant à la naissance.

- A l'examen : bon état général, mais pâle, avec léger subictère conjonctival. Au niveau du cuir chevelu, du visage, du tronc, des extrémités : nombreuses formations nodulaires surélevées, de coloration rouge vineuse et ardoisée, de taille variable (2 mm à 1,5 cm). Quelques-unes sont ulcérées en superficie. De plus, nombreux points hémorragiques sur la peau du thorax et de l'abdomen et quelques rares petits éléments bulleux légèrement surélevés, à contenu séro-purulent.

- Ganglion axillaire gauche, de la taille d'un petit oeuf de pigeon, mobile et élastique ; ganglions plus petits axillaires droits et inguinaux bilatéraux.

- Rate dure, dépassant de 1 cm le rebord costal.

- Foie dépassant de 2 cm le rebord costal.

- A la percussion du thorax : matité sternale haute.

Evolution : L'enfant est hospitalisé 8 jours. Durant les 3 premiers jours : pas de fièvre, l'enfant prend du poids. Puis, légers clochers fébriles à 37°2, 37°5 et pâleur cutanée qui va en augmentant. Une transfusion est faite. L'enfant est retiré par son père, et meurt le lendemain à l'âge de 10 jours.

Examens complémentaires

- Hémogramme à la naissance :

Hémoglobine 105%
Globules rouges : 4.180.000 Réticulocytes 48°/oo
Globules blancs : 17.200

Polynucléaires neutrophiles	63%
" éosinophiles	1%
Lymphocytes	28%
Cellules histiomonocytaires	8%

Sur 100 globules blancs : 18 érythroblastes basophiles
Plaquettes rares.

- Bordet-Wasserman : négatif.

./.

- Groupe sanguin : B rhésus positif.

- Biopsie de la moëlle osseuse : discrète hyperplasie érythroblastique, avec légère inhibition cyto évolutive ; série granuleuse quantitativement diminuée, mais à maturation normale. Rares mégacaryocytes. Nombreuses cellules histiocytaires.

- Radiographie du squelette : pertes de substance au niveau du crâne (frontal, pariétal), des côtes, des clavicules, des omoplates, du bassin et des membres (tous les os longs des membres supérieurs, des métacarpes et des phalanges). Atteinte diaphysaire des grands os longs des membres inférieurs : lacunes multiples, de forme et de taille variables.

  Radiographie pulmonaire : en nombreux endroits, aspect réticulé à petites mailles, et augmentation notable de l'ombre thymique.

III - Observation de FONTAN A., VERGER P., LEGER M., PERY P. en 1958.

- Fille née le 12.4.57, prématurée du 7ème mois.
- Poids de naissance 1,800 Kg ; grossesse, accouchement : normaux.
- Dès la naissance la sage-femme remarque une éruption généralisée:
  - . nombreux éléments maculo-papuleux, rouge violacé avec exfoliation épidermique, sur la face, le tronc et les membres.
  - . au niveau des extrémités surtout : formations nodulaires plus saillantes noirâtres ou lie de vin, non bulleuses, d'un volume allant d'une tête d'épingle à un pois. Les mêmes éléments se retrouvent au niveau de la vulve et de la cavité buccale.
- Le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt.
- Rate non palpable. Pas de ganglions.

Examens complémentaires

- Hémogramme : H b 85% Globules rouges 5.200.000
  Globules blancs 5.200

Cellules réticulaires à tendance histiocytaire	16%
" " " " monocytaire	20%
" " " " atypiques	8%
myélocytes	5%
métamyélocytes neutrophiles	7%
métamyélocytes éosinophiles	3%
polynucléaires neutrophiles	23%
polynucléaires éosinophiles	4%
lymphocytes	14%

- Examen radiologique du squelette et des poumons : normal.

Avec ces éléments on pose le diagnostic de réticulose maligne congénitale.

Evolution : l'éruption s'atténue, se désèche.

Le quatrième jour : fièvre à 38°6
altération du faciès
petites hémorragies buccales

Traitement : cortancyl 10 mg/jour
tifomycine 0,10 g/jour

./.

le cinquième jour : aggravation rapide,
fièvre, cyanose, dyspnée.
Mort après quelques vomissements hémorragiques au sixième jour de la vie.

Autopsie

- La macroscopie montre, à part les anomalies cutanées, une tumeur encapsulée thymique de la taille d'une noix.

- L'histologie montre une infiltration de cellules réticulaires dans la peau, les reins, les surrénales, les bronches, la rate, le foie.

- tumeur thymique : pullulation de cellules polymorphes surtout réticulaires, nombreux histiocytes. Parmi les cellules réticulaires, présence de cellules volumineuses à noyau irrégulier plus ou moins grimaçant parfois des mégacaryocytes.

Myelogramme : 80% de cellules réticulaires
4% myelocytes
5% metamyelocytes
2% érythroblastes basophiles
1% " polychromatophiles
mégacaryocytes très rares.

IV - Observation de AHNQUIST G., HOLYOKE J.B. (1960)

- Mère vue le 12.7.57 en première consultation prénatale.
- Pendant la grossesse : au troisième mois, injection de vaccin anti-polio,
  au quatrième mois, 2ème injection de vaccin anti-polio.
- le 28 Janvier 1958, admission de la mère en travail. Disparition des mouvements foetaux depuis 24 heures. Coeur foetal inaudible. Au toucher vaginal, nombreux nodules cutanés sur la tête foetale. Ce même jour accouchement d'un mort-né de sexe masculin., d'environ 4.000 g.
- A l'examen de l'enfant : innombrables lésions cutanées circonscrites, largement disséminées, consistant en nodules hémorragiques bleu-rouge, intra et sous-cutanés de 0,25 à 1,5 cm de diamètre. Par endroit, éruption maculaire à type de purpura.

  Foie hypertrophié ; pas de ganglion perceptible. Placenta normal, y compris histologiquement.

Autopsie

Macroscopie : nodules cutanés sans topographie caractéristique.
nodules cutanés sans topographie caractéristique,
épanchement sanguinolent pleural et péritonéal,
nodules pulmonaires et hépatiques.

Histologie : atteinte de la peau, des poumons, du foie, de la rate, des ganglions, du thymus et du squelette. Il s'agit essentiellement d'une prolifération de cellules réticulo-endothéliales d'allure variable, depuis les petites cellules de 15 à 25 microns (arrondies avec cytoplasme rare, éosinophile, et noyau rond très coloré), jusqu'aux cellules plurinucléées, supérieures à 60 microns, à cytoplasme abondant et noyau vésiculeux.

Tout ceci est surtout net au niveau de la peau et des poumons.

V - Observation de CALVANI M., LOTTI A., TADDEINI R. (1962).

- Garçon né à terme, le 24.6.62 - Premier enfant. Poids de naissance 2.700 g - Taille 49 cm

- Grossesse normale ; antécédents héréditaires nuls.

- Placenta normal.

A la naissance : Présence sur tout le corps d'éléments bleuâtres, avec note hémorragique, de 1 à 5 mm. Certains éléments sont isolés, d'autres confluent en éléments plus gros, prenant parfois l'aspect et la consistance d'un petit nodule dur.

A l'examen,on trouve en plus : quelques ganglions superficiels
un foie affleurant l'ombilic,
une rate palpable 2 cm sous l'ombilic.

Evolution : On institue d'emblée un traitement aux corticoïdes associés aux antibiotiques.

. 24 heures après la naissance : ictère cutanéo-muqueux. le foie et la rate ont augmenté de volume,

. le troisième jour : l'ictère régresse, les éléments maculo-papuleux pâlissent,

. le sixième jour : hématémèse et meloena. L'ictère reprend, des pétéchies apparaissent, sur le tronc et les membres inférieurs; sur la fesse gauche se forme une tuméfaction brunâtre du volume d'une noix.

. le septième jour : toujours hémorragies digestives ; apparition d'une matité de la base droite, avec respiration soufflante à ce niveau, frottement pleural, et nombreux râles disséminés.

Mort dans la nuit du 7ème au 8ème jour.

Examens complémentaires

- Hémogramme : 4.600.000 globules rouges - Hémoglobine 110%
46.000 plaquettes
22.000 cellules nucléées
38% polynucléaires neutrophiles
41% lymphocytes

./.

21% monocytes

3% proérythroblastes
1% érythroblastes basophiles
30% " polychromatophiles
6% " orthochromatiques

- Medullogramme : sensiblement normal.

- Radiographie thoracique : broncho-pneumonie bilatérale, et atélectasie de la base gauche.

- Hématurie macroscopique.

- Bordet-Wasserman : négatif. Tests de Coombs direct et indirect : négatifs.

- Tests hépatiques très perturbés.

Autopsie

- Macroscopie :.ictère intense, notamment pigmentaire jaune du cerveau,
.petites hémorragies sous arachnoïdiennes
.thymus atrophique,
.nodules dans le foie, qui est hypertrophié, ainsi que la rate,
.atélectasie des lobes pulmonaires inférieurs avec de nombreux foyers broncho-pneumoniques à ce niveau.

Microscopie

- Microscopie :.rate : prolifération histiocytaire intense,
.foie : nombreux histiocytes au niveau des espaces portes, et parfois vasculaires,
.poumons : histiocytes desquamés intra-alvéolaires,
.reins : infiltration médullaire et corticale. Maladie des inclusions cytomégaliques surajoutée.

VI - Observation de SKODACEK G., BABALA J. (1963)

- Fille, légèrement prématurée, née le 13.1.63.
  Poids de naissance 2.400 g - Taille 41 cm.
  Parents en bonne santé, pas de maladie familiale.
  Grossesse normale, accouchement normal à la 36ème semaine.

  Placenta : anormalement volumineux, irrégulier, lobulé.

- Mère : groupe sanguin A rhésus positif,
  intra-dermo-réaction à la toxoplasmine négative,
  hémogramme normal.

Examen à la naissance

- Mauvais état général.
- Présence de tuméfactions hémisphériques fermes, indolores, de la taille d'un grain de mil à celle d'une cerise, de coloration normale ou hémorragique, sauf dans les régions palmo-plantaires.
- Pétéchies et petites suffusions hémorragiques sur le tronc et les membres.
- Tumeur intra-buccale, soulevant la moitié antérieure de la langue.
- Le foie déborde de 3 travers de doigt le rebord costal.
- Adénopathies axillaires et inguinales.

Hémogramme

1.980.000 globules rouges - Hémoglobine 70%
12.600 plaquettes
300.000 globules blancs
38% formes granuleuses jeunes (toute la série)

Polynucléaires non segmentés	3%
" segmentés	1%
Cellules lymphoïdes	3%
" plasmocytaires	1%
" monocytoïdes	12%
" réticulaires immatures	24%

Présence de noyaux nus et de mitoses. Nombreuses cellules réticulaires, dont certaines contiennent des nucléoles bleus et des granulations azurophiles.

./.

Ponctions médullaires blanches, mais sur 1 frottis post-mortem on est tombé sur un nid de cellules évoquant des cellules réticulaires malignes.

L'enfant est traitée par Antibiotiques
Corticoïdes
Plurinéthol
Transfusion sanguine,

mais son état s'aggrave régulièrement. Le troisième jour, fièvre à 38°8. Mort à l'âge de 4 jours.

Autopsie

- Macroscopie : altérations cutanées
atélectasie pulmonaire partielle
hépato-spléno-adénomégalie
squelette pathologique.

- Microscopie : . foie : infiltration cellulaire massive qui détruit la structure normale,

prédominance de cellules mononuclées,

nombreuses mitoses. Quelques polynucléaires ; nombreus érythroblastes,

hyperplasie Kupferienne;

. rate : même infiltration cellulaire que dans le foie.

intense hyperplasie des cellules réticulaires et de l'endothélium sinusal;

. ganglions : prolifération cellulaire autour et dans les sinus ;

. peau : infiltration du chorion et du tissu sous-cutané, par des cellules assez monomorphes à chromatine nucléaire fine.

. poumon : présence de globules rouges, globules blancs, d'éléments jeunes des séries rouge et myeloïde, des mêmes cellules infiltrant le foie.

./.

Auteurs	Sexe	1ère manifestat.	Mort	Signes cutanés			hémorrag. extra cut.	Gg ↗	Foie ↗	Rate ↗	signes buccaux	signes pulmon.	fièvre	divers
				nodul. ↙	plans ↓	hémor. ↘								
SACREZ et coll.	M	Nais.	10j	+	+	+							+ tardive	subictère
AMATO	M	Nais.	10j	+		+		++	+	+			légère (tardive)	subictère G. thymus
FONTAN et coll	F	Nais.	6 j	+	+	+	buccales		+		+		+ tardive	G. thymus
AHNQUIST et coll	M	QQ heur. avant la naissance	mort né	+		+			+					
CALVANI et coll	M	Nais	8 j	+	+	+	digestives cérébrales rénales	+	++	++		terminaux		ictère intense après 24 premières heures
SKODACEK et coll	F	Nais.	4 j	+		pétéch. suffus. hémorrag.		+	++	+ à l'autopsie	tuméfaction plancher buc.		+ tardive	
Observation personnelle	M	Nais	16 j	0	0	++	0	0	++	+	0	terminaux	+ tardive	ictère tardif

	Hb en %	GR ($x10^6$)	Normoblas- (% cel. nuc.)	Cellul. nuclé. par mm^3	Neutr. % cel. nuclé.	Eléments myéloïdes jeunes	Cell. hist. monocyt. % cel. nuc.	Plaquettes	Médullogramme	Traitement
SACREZ et coll.	110	3,50		32.000 à 44.000	3 à 7	5 myéloc.	78 paramyéloc. monocytoïdes	peu nombreus.	90 % de cellules myéloïdes atypiques	antibiotiques
AMATO	105 à 95	4,18 à 3,45	126 baso :18 polych. 18 orthoc. 4	17.200 8.200	63		8 à 11	rares	toutes les lignées présentes, mais nbses cellules réticulaires	transfusion de sang
FONTAN et coll.	85	5,20		5.200	23	15 myéloc. 5 métam. 10	44 cellules réticul. norm. et atypiques	nom- breuses	(post mortem) 80 % cellules réticulaires	antibiotiques corticoïdes
AHNQUIST et coll									(post mortem) moelle envahie par cellules réticulo-endoth.	
CALVANI et coll.	110	4,60	40 Pronorm. 3 Baso. 1 Polych. 30 Orthoch. 6	22.000	38		21 monoc.	46.000	sensiblement normal. lignée rouge 61% lignée myélo. 30% cel. lymph. 8 %	antibiotiques corticoïdes
SKODACK et coll.	70	1,98	"nombreux"	300.000	4	Hémob. 5 Prom. 23 MyéloN. 19 Métamyl. 9	36	12.600	ponction sternale blanche à plusieurs reprises post. Mort : cel. réticulaires malignes	antibiotiques corticoïdes Trans. sanguine purinéthol
Observation propre	80 à 100	4,2 5 3,1		4.300 3.900	4 0	myélo. 1 métam. 1	6 à 8	30.000 à 140.000	cell. réticul. 56,5% granuloc. 3% cel. lymph. 14% normob. 26,5%	antibiotiques corticoïdes ex. transf. transfusion : - sang - PPSB

COMMENTAIRES : Principales caractéristiques de la Réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

I - ETIOLOGIE

En considérant le tableau résumant les données étiologiques des observations, nous voyons qu'aucune caractéristique frappante ne s'en dégage.

- l'affection paraît atteindre surtout le sexe masculin (5 garçons pour 2 filles), mais la série est beaucoup trop petite pour pouvoir vraiment en tenir compte ;

- 4 fois sur 7, il s'agit d'un premier enfant ;

- la grossesse a toujours été normale, abstraction faite de signes aussi banals qu'albuminurie et oedèmes des membres inférieurs (AMATO). Il n'a jamais existé de syndrome infectieux patent chez la mère;

- une fois il s'agit d'un mort-né presque à terme, où toute la maladie a évolué durant la vie intra-utérine. Deux fois les enfants sont nés vivants, mais prématurément, quatre fois il s'agissait d'enfants nés à terme, avec des poids de naissance parfaitement normaux ;

- le placenta n'a été étudié vraiment que dans l'observation d' AHNQUIST et la nôtre : il a été trouvé normal, y compris histologiquement ;

- les antécédents familiaux sont négatifs dans la grande majorité des cas, et l'on ne retrouve pas d'affection semblable, seul AHNQUIST signale une fréquence notable de survenue d'affections néoplasiques dans la famille ;

- il n'existe pas de consanguinité des parents, excepté dans l'observation d'AMATO, où les parents sont cousins au 1er degré.

- 5 fois sur 7 les enfants malades ont un ou plusieurs collatéraux en bonne santé.

II - CLINIQUE

Les six observations trouvées dans la littérature qui nous a été accessible, et la nôtre, montrent un début

./.

strictement congénital, et même une fois ante-natal (observation de AHNQUIST) où l'on percevait des nodules céphaliques au toucher vaginal 24 heures avant l'accouchement.

Six cas ont un dénominateur commun qui domine la symptomatologie, et a toujours été à la source de l'hospitalisation : l'existence d'une atteinte cutanée généralisée, nodulaire et hémorragique. Dans notre observation, syndrome hémorragique seul.

Ces nodules sont de volume, profondeur, couleur variables :

- d'une tête d'épingle à un oeuf de pigeon,
- intra ou sous cutanés, très en relief ou enchâssés dans le derme,
- de coloration bistre ou allant du bleu noirâtre au rouge lie-de-vin.

La peau peut être de coloration normale au-dessus de certains nodules, ou pâle, encerclée de rouge, ou surtout plus ou moins hémorragique. Au cuir chevelu, les cheveux persistent à leur niveau.

Les nodules sont toujours fermes au toucher et ne présentent aucune topographie caractéristique. Ils peuvent se voir partout. Seul SKODACEK signale que la région palmo-plantaire a été épargnée.

- Dans 3 observations : nodules intra-buccaux,
- une fois atteinte vulvaire.

L'existence de ces nodules domine l'atteinte cutanée. Pour CALVANI, ils ont un caractère hémorragique beaucoup plus qu'infiltratif ; la plupart des éléments sont bleuâtres et hémorragiques.

- Il faut encore signaler : des éléments angiomateux, du purpura pétéchial, des suffusions cutanées hémorragiques de petites dimensions.
- Nulle part on ne constate une régression des nodules.

Tous les autres signes cliniques sont inconstants,

- le plus fréquent est l'hépatomégalie : 6 fois sur 7, avec une augmentation de consistance,
- splénomégalie 4 fois sur 7,
- adénomégalie 3 fois sur 7 (axillaires, inguinale, sans phénomène inflammatoire,

./.

- subictère 3 fois sur 7,
- syndrome hémorragique : cutanéo-muqueux surtout, mais aussi viscéral : digestif
  cérébro-méningé
  rénal

et dans l'observation de SACREZ et collaborateurs, poussées successives d'hémorragies rétiniennes, "en raquettes", assez comparables à ce qu'on observe dans les leucoses.

- pas de signe pulmonaire clinique, sauf en phase terminale,
- dans un cas, aspect réticulé à la radiographie pulmonaire (AMATO),
- deux fois un gros thymus,
- le squelette : normal dans 4 observations, 2 fois non étudié,

  dans un cas (AMATO) : atteinte osseuse considérable
  . destruction atteignant : crâne, côtes, clavicules, omoplates, bassin, os longs des membres supérieurs et inférieurs, os courts des membres supérieurs. Il s'agit de pertes de substance de taille variable, à bords nets.
  Sur les os longs, atteinte diaphysaire surtout.

III - ASPECT HEMATOLOGIQUE

Il n'existe pas un aspect hématologique, mais des aspects, extrêmement variables, sans doute en rapport avec l'importance de l'envahissement médullaire. On peut observer :

- anémie : variable (avec anisocytose, poïkylocytose, polychromatophilie)
  ayant tendance à s'aggraver,
- thrombopénie : habituelle, sauf dans le cas de FONTAN,
- leucocytose : variable : 2 fois normale
  2 fois élevée
  2 fois abaissée.

Dans la formule sanguine, on peut observer :

- d'une part, une proportion élevée d'éléments granulocytaires jeunes, avec diminution des éléments neutrophiles mûrs,
- d'autre part, un envahissement du sang circulant par des éléments proliférants du système réticulo-endothélial, qu'il s'agisse :

./.

. de cellules histio-monocytaires (AMATO),
. de cellules réticulaires typiques ou atypiques(FONTAN),
. de cellules monocytoïdes, et réticulaires immatures (SKODACEK)

- On trouve donc dans le sang 4 fois sur 7 le reflet de la double prolifération que l'on observe à l'examen histopathologique :

. prolifération réticulo-endothéliale,
. prolifération associée portant généralement sur la lignée myeloïde.

Moëlle osseuse :

Il existe un envahissement plus ou moins marqué de la moëlle hématopoïétique par la prolifération réticulo-histiocytaire.

./.

ETUDE DE LA CRASE SANGUINE

Faite de manière approfondie par AMATO, et dans notre observation :

- anomalies rattachables à la thrombopénie (temps de saignement allongé, mauvaise rétraction du caillot, fragilité capillaire, retard de consommation de la prothrombine).

- mais aussi altérations vasculaires et déficit de facteurs plasmatiques de coagulation.

L'atteinte des facteurs plasmatiques de coagulation est attribuée par AMATO à la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né, car elle est trop profonde pour pouvoir être expliquée par le déficit transitoire néo-natal à lui seul.

./.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Histologie : les organes atteints par la prolifération cellulaire pathologique sont, par ordre de fréquence

5 fois moëlle, foie
5 fois peau ganglions poumons rate
4 fois reins
3 fois thymus
2 fois surrénales pancréas
1 fois diaphragme choroïde.

La lésion histologique fondamentale est une infiltration diffuse et plus ou moins généralisée par des cellules essentiellement réticulo-histiocytaires, réalisant une prolifération très monomorphe.

Il s'agit de grandes cellules claires, mononucléées, de type histiocytaire

- à gros noyau arrondi, parfois nucléolé, violet à chromatine fine,

- à cytoplasme acidophile, peu abondant,

- avec mitoses nombreuses.

L'aspect est parfois celui d'une cellule géante "sternbergoïde", ou même pseudo-mégacaryocytaire.

Quelques éléments syncitiaux peuvent encore être observés, de dimensions variables ; souvent aussi quelques éléments à tendance plasmocytaire.

./.

EVOLUTION - TRAITEMENT

L'évolution est un autre lien entre ces observations de réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

L'état général est paradoxalement bon à la naissance, mais s'aggrave rapidement par la suite.

Apparaît alors la fièvre, à la phase tardive, plus ou moins élevée.

Tous les cas se sont soldés par la mort :

- soit par syndrome hémorragique,
- soit par infection,
- soit par aggravation de l'état général avec dyspnée, cyanose, insuffisance cardio-respiratoire.

L'évolution n'a guère été influencée par la thérapeutique :

- Transfusions
- Antibiotiques
- Corticoïdes
- Purinéthol (1 fois)

et l'issue a toujours été fatale.

Il faut cependant noter qu'aucun des cas n'a été traité par la Vincaleucoblastine, qui a été utilisée plusieurs fois avec succès dans des cas de maladie de Letterer-Siwe, considérée elle-même auparavant comme constamment fatale.

./.

EN RESUME

La réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né n'est pas une affection familiale, ni héréditaire. Elle représente très certainement une foetopathie acquise assez tard au cours de la vie intra-utérine.

D'importantes recherches seront à faire dans l'avenir pour élucider l'étiologie de l'affection, essentiellement dans deux directions :

- vers une origine infectieuse, en particulier virale

- et vers une origine immunologique,

ces deux hypothèses ne s'excluant nullement l'une l'autre.

Cliniquement on ne peut retenir que deux éléments constants : le début congénital, et l'atteinte cutanée nodulo-hémorragique ; les autres signes cliniques les plus fréquents sont l'hépatomégalie, la spléno-mégalie, l'adénomégalie, l'ictère, la fièvre (tardive). L'issue est rapidement fatale.

L'image hématologique de la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né n'est pas univoque. Cependant, bien que n'étant pas suffisante à elle seule, l'étude du sang et de la moëlle osseuse reste néanmoins capitale pour l'établissement du diagnostic. On peut observer une anémie, une thrombopénie, une leucocytose variable, mais surtout un envahissement médullaire et sanguin par des éléments cellullaires provenant du système réticulo-histiocytaire.

Très souvent le diagnostic ne sera posé qu'après l'examen histopathologique.

La réticulo-histiocytose est caractérisée par la prolifération anormale d'éléments d'origine réticulo-histiocytaire qui envahissent les tissus avoisinants ou le sang, étouffant les cellules parenchymateuses, et, en particulier celles à l'origine des éléments sanguins ; cette prolifération est diffuse, systématique, partout où se trouve du tissu réticulo-endothélial.

L'hyperplasie est pure, simple, les cellules conservent un aspect normal - les lésions sont monomorphes. L'hyperplasie histiocytaire donne une image très caractéristique : l'organe atteint est infiltré par de grandes cellules, à cytoplasme pâle, parfois vacuolaire et à gros noyau nucléolé, aux mitoses nombreuses.

L'examen histologique permettra dans bien des cas de séparer la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né d'affections voisines congénitales,essentiellement la maladie de Letterer-Siwe et la leucose à monocytes.

./.

RETICULO-HISTIOCYTOSE MALIGNE DU NOUVEAU-NE ET MALADIE DE LETTERER-SIWE

Maladie de LETTERER-SIWE :

- Cliniquement : la maladie se caractérise par une hépato-splénomégalie plus ou moins importante, des adénopathies généralisées, une tendance hémorragique se traduisant surtout par du purpura, des lésions osseuses cliniques ou radiologiques, et enfin une anémie secondaire, progressive.

- Premièresmanifestations : au tout début de la vie parfois présumé congénital sur la foi de ce que disent les parents - le contrôle médical est en général plus tardif.

- Le premier signe le plus souvent rencontré est une éruption maculo-papuleuse et erythémato-squameuse. Pas de topographie spéciale. Evolution en poussées successives. Pas de nodules.

- Les hémorragies cutanées sont plus fréquentes.

- Hépato-splénomégalie quasi constante, les troubles pulmonaires également.

- La fièvre : presque toujours présente.

- Examen hématologique :

  anémie progressive, chiffre leucocytaire variable avec formule sub-normale.

  pas de cellule réticulaire ou histiocytaire dans le sang périphérique.

Evolution

Souvent mortelle, mais pas toujours, et dans tous les cas bien moins rapide que dans la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

Evolution favorable possible sous traitement par Vincaleucoblastine.

- La notion d'une évolution favorable possible interdit désormais de classer l'histiocytose aiguë généralisée dans le groupe confus des réticuloses malignes de l'enfance, et impose aux observateurs de préciser aussi clairement que possible les caractères permettant de distinguer ces affections.

- Il existe, certes, entre les réticuloses néoplasiques et les formes généralisées de l'histiocytose X beaucoup de points communs : la diffusion et le caractère multi-viscéral des lésions, le type réticulo-histiocytaire de la prolifération cellulaire, la même extension, par débauche progressive et successive des cellules réticulaires autochtones, l'existence de profondes anomalies cyto-nucléaires, et enfin la sévérité de l'évolution.

Mais là s'arrêtent les ressemblances. Il est évident qu'elles tiennent plus à la répartition ubiquitaire du tissu réticulo-histiocytaire, qu'à la maladie elle-même, et l'on peut tout de même trouver, dans l'histoire anatomo-clinique de ces affections, des éléments qui permettent de les distinguer et les réparer :

. les réticuloses néoplasiques ont une évolution constamment fatale ; la maladie de Letterer-Siwe peut être curable,

. les lésions squelettiques font constamment ou presque, partie du tableau de la maladie de Letterer-Siwe. Elles sont exceptionnelles dans les réticuloses néoplasiques.

. les lésions cutanées sont cliniquement différentes :

  - maculaires, superficielles dans la maladie de Letterer-Siwe,
  - profondes, nodulaires, dermo-hypodermiques dans les réticuloses néophasiques,

. la fièvre, l'hépato-spléno-adénomégalie sont les éléments cliniques majeurs des réticuloses tumorales, alors que dans la maladie de Letterer-Siwe, l'atteinte pulmonaire, l'éruption cunatée, l'otite, constituent les signes essentiels.

. l'atteinte sanguine est exceptionnelle et tardive dans la maladie de Letterer-Siwe, alors qu'elle est au premier plan des réticuloses néoplasiques avec,

  - non seulement :

    anémie
    thrombopénie
    perturbations de l'équilibre leucocytaire

  - mais surtout :

    passage dans le sang d'un pourcentage souvent élevé de "cellules monocytoïdes", créant des formes de passage avec les leucoses à monocytes.

. l'image histologique est également différente. Au polymorphisme cellulaire, au caractère volontiers granulomateux des lésions de l'histiocytose X, s'oppose le monomorphisme, le caractère tumoral et infiltrant des proliférations cellulaires des réticuloses néoplasiques.

./.

Cependant, il arrive que dans la maladie de Letterer-Siwe la prolifération cellullaire ne soit pas tellement granulomateuse, ce qui peut provoquer une confusion difficile à éclaircir.

RETICULO-HISTIOCYTOSE DU NOUVEAU-NÉ ET LEUCOSE A MONOCYTES

Leucose à monocytes

Le monocyte du sang circulant prend naissance dans la moëlle osseuse et son origine est réticulo-endothéliale. Histiocytes du tissu réticulo endothélial et monocytes circulants représentent un seul et unique type cellulaire. Il est donc parfaitement logique de ranger les leucoses à monocytes dans le cadre des réticuloses malignes, dont elles représentent l'extension culminante.

On admet généralement qu'il existe deux types bien différents de leucémies monocytaires :

- la leucémie type Naegeli, où les cellules malignes d'aspect monocytoïde sont en réalité des paramyeloblastes, et où l'on n'observe pas de prolifération réticulaire, qui ne nous intéresse pas ici ;

- la leucémie type Schilling, à monocytes véritables, avec monocytes dans le sang circulant et prolifération réticulo-histiocytaire médullaire, qui retiendra ici notre attention, en raison des analogies qu'elle présente avec la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

Toutes deux sont des affections rares. L'aspect clinique réalisé par les leucoses, où dominent :

- les lésions cutanées, dans plus de 50% des cas avec petits nodules multiples, violacés, disséminés sur la plus grande partie du corps,

- le syndrome hémorragique, avec purpura, ecchymoses, hémorragies muqueuses,

- l'atteinte des organes hémato-poïétiques,

- la fièvre,

est à quelques détails près celui que nous avons décrit aux réticuloses malignes congénitales.

L'analogie est parfois aussi hématologique : la moëlle peut être envahie totalement par des cellules réticulaires et histiocytaires, ce qui explique :

- l'anémie
- la thrombopénie
- une éventuelle leucopénie avec granulopénie

./.

- et surtout le passage dans le sang périphérique de cellules réticulo-histiomonocytaires.

Cependant les éléments qui peuvent permettre de les séparer sont aussi hématologiques :

- l'hyperleucocytose est souvent très élevée dans les leucoses ; les monocytes y ont un aspect très souvent anormal, avec cytoplasme à peine granuleux, noyau contourné et grimaçant, nucléolé,

- de nombreux éléments myelocytaires, souvent atypiques sont retrouvés, mêlés aux leucoblastes, mais selon Jean BERNARD cette réaction myeloïde serait secondaire, simple.

Leucoblastes et cellules réticulaires devraient pouvoir être franchement différenciés dans le sang, la moëlle, les viscères ; mais le diagnostic est rendu malaisé par l'existence de formes mixtes, où sont associés éléments leucoblastiques et cellules réticulaires.

Le rapprochement entre ces deux maladies permet d'envisager qu'il n'y a pas de séparation nosologique fondamentale entre elles.

C O N C L U S I O N

Après avoir relaté une observation propre et six observations connues de réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né, nous en conclurons qu'à l'heure actuelle cette maladie est à concevoir comme un syndrome anatomoclinique, groupant :

- un début congénital, mais l'affection n'est ni héréditaire ni familiale,
- des signes cutanés essentiellement nodulo-hémorragiques, constants, le reste de la symptomatologie ne l'étant pas,
- une évolution fébrile rapidement mortelle, quelle que soit la thérapeutique,
- anatomiquement, ce syndrome est sous-tendu par une prolifération assez monomorphe plus ou moins généralisée de cellules réticulo-histiocytaires.

Nous avons essayé de séparer la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né d'affections voisines, congénitales : la maladie de Letterer-Siwe d'une part, la leucémie à monocytes d'autre part et nous avons constaté que cela pouvait petre parfois extrêmement embarrassant. La réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né ne représente qu'un syndrome parmi beaucoup d'autres dans le cadre imprécis des réticuloses malignes de l'enfant.

Aussi longtemps que l'étiopathogénie en restera inconnue, la réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né ne sera qu'un syndrome, rare, mais ayant valeur de point de repère pour les cliniciens, dans le vaste domaine de la pathologie réticulo-histiocytaire.

Vu, le Président de Thèse :

Pr ROSSIER

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr DELBARRE

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

R. MALLET.

B I B L I O G R A P H I E

AHNQUIST G., HOLYOKE JB.

Congénital Letterer-Siwe disease (Réticulo-endotheliosés) in a term stillborn infant.

Journ.of Ped. 1960

57-897

AMATO M.

Istiocitopatia congenita del neo nato

Haematologica 1955,40 301 - 324.

AMATO M.

Diagnostic différentiel entre d'histiocytopathie maligne du nouveau-né et la leucémie congénitale.

Archives françaises de Pédiatrie 1964, 21, n° 2, 212 - 218.

ANTONUCCI M., GENOVA (R).

A propito di un caso di reticulosi acuta maligna dell'infanzia

Clinica Pediatrica Bologna 1960 42.351.

BARDIER A. et COLL.

Les histiocytoses X de l'enfant.

Archives françaises de Pédiatrie 1967 - 24 - 837.

BEIER (F.R.), THATCHER (L.G.) and LAHEY (M.E.)

Treatment of Reticulo-endotheliosis with vinblastine sulfate.

J. pediat. 63, 1087-1092 déc.1963.

BENAYER P.

Traitement des histiocytoses et des réticuloses malignes de l'enfant par la Vincaleucoblastine.

Thèse Paris 1967.

./.

BERNARD R., ROUSSEL A., OLMER M.J.

Pronostic actuel des réticuloses malignes de l'enfant. A propos de 7 observations personnelles.

Archives françaises de Pédiatrie 1960 17 n°8 p.1110.

BERNHEIM M., FRANCOIS R.

La réticulose histio-monocytaire maligne de l'enfance.

Pédiatrie, Lyon - 1952 4 509.

BLANGUERNON M.

Réticulose histiocytaire maligne.

Archives françaises de Pédiatrie - 1960 17, n°3 424.

BONSTEIN M.

Un cas de maladie de Letterer-Siwe chez le nouveau-né.

Schweig. Zschr-allgem. Path. Bakter 1955 18 n°6.1257.

BOULENGER P.

La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.

Thèse Paris 1941.

BUISINE A., HENNINOT E., LANNOY P.

Histioleucémie (réticulose maligne) chez un enfant de 2 mois et demi.

Journal des Sciences Médicales de Lille - 1952 70 - 113.

CALVANI M., LOTTI A., TADDENINI.

Istiocitopatia maligna del neonato. Contributo clinico ed anatomo-istologica.

Pediatria Napoli 1962 70 - 1136.

CATHALA, BOULENGER

Réticulose histiocytaire.

Presse médicale 1941 9 103.

./.

CLAVEAU J.E.

Contribution à l'étude des réticuloses histiocytaires aiguës et malignes (maladie de Letterer-Siwe).

Thèse Paris 1957.

CLEMENT R.

Maladie de Letterer-Siwe et réticulo-histiocytoses aiguës.

Presse médicale 19 Mai 1954, 62, n° 36 762 - 763.

COHEN D.M., MITCHELL C.B., ALEXANDER J.W.

Letterer-Siwe disease in a New-born.

Arch. of Pathology, Chicago 1966, 81, n° 4 April p. 377 - 351.

DEGOS R., TOURAINE R. CIVATTE J. et REPESSE G.

Réticulose histiocytaire maligne du nourrisson. La forme cutanée multinodulaire profonde.

Bull. soc. franc. derm. avril-mai 1962, 69, n° 2 233-238.

DENYS P., MALBRAIN M.

Réticuloses atypiques acta Paediatrica Belgica Bruxelles, 1954 8 n°5 p.313-314.

FONTAN A., VERGER P., LEGER M. et PERY P.

Réticulo-myelose congénitale chez un enfant prématuré.

Pédiatrie 1958 13, n° 5, 526 - 533.

FONTAN A., VERGER P., LEGER M. et PERY P.

Réticulomyelose congénitale chez un enfant prématuré.

Archives Françaises de Pédiatrie 1959, 16, n°6 838-839.

GAILLARD L., FUENTA-HITA F., et Coll.

Les hémopathies aiguës malignes congénitales.

Pédiatrie 1958, 13 n° 5 - 605-625.

./.

GAILLARD L., MOURIQUAND C., DELPHIN D., BRUGIERE J.

Leucoses et réticuloses histio-monocytaires aiguës congénitales. A propos de 6 observations.

Sem. Hôp. Paris 20 Janvier 1961 - n°4 - 255-267.

GERMAIN D.

Les réticuloses malignes de l'enfant.

Médecine infantile 1963, 70, n° 6 Juin Juillet p.325-336.

GUGENHEIM P.

Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe (réticulo-histiocytose aiguë maligne du nourrisson).

Thèse Paris 1956 n° 544.

HAARSCHER A., KORN R.

A propos d'une réticulose maligne chez un nourrisson.

Archives françaises de Pédiatrie 1963 - 20 - 1028.

HERTZ (Charles G.) M.D., Philadelphia.
HAMBRICK (George W. JC) M.D. Baltimore.

Congenital Letterer-Siwe disease. A case treated with Vincristine and Corticosteroïds.

American J. dis. child. Vol.116; nov.1968.

HUBER J., BRISKAS S., LAMBOTTE, FLORAND J. DUSSOLIER P.

A propos d'un cas de réticulose histio-monocytaire chez un nourrisson.
B.M. Soc. méd. Höp. Paris 1952, 68 n° 24 et 25, 954-956.

HUBER J.

A propos d'un cas de réticulocytose histio-monocytaire chez un nourrisson.

Sem. Hôp. Paris 25 Décembre 1952 n° 95.

JEUNE M., GERMAIN D.

Les granulopénies et thrombocytopénies néo-natales par hypoplasie médullaire.

Nouvelle revue française d'hématologie 1964 - 4 - 146.

./.

MALLET R.

Une observation de maladie de Letterer-Siwe congénitale. Traitement par Prednisone-Surinfection terminale par pneumo-cistis Carinié.

Sem. des Hôp. 1965, 41 n° 38/39 dont sept.,). 2159-2168.

MALLET R. et Coll.

Deux observations d'histiocytose du jeune enfant. Présence dans les lésions osseuses de filaments intra-plasmiques d'apparence virale.

B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 25 Mars - 22 Avril 1966, 117, n° 5, 385-391.

MARIE J., SALET J., HEBERT S., ELIACHAR E.

La réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (variété clinique de la maladie de Letterer-Siwe.)
Sem. Hôp. Paris 26 Septembre 1952 - 28 n° 71 2800-2808.

MARIE J. et Coll.

La réticulose histiocytaire du nourrisson ou maladie de Letterer-Siwe. Etude clinique et thérapeutique.

Annales de Pédiatrie (Sem. Hôp.Paris) 2 Nov. 1968 44, n° 45/11, 2717/P, 681 - 2732/P,696.

NEZELOF C. et GUIBERT C.

L'histiocytose X - Nosologie et pronostic. Etude fondée sur l'évolution contrôlée de 52 observations personnelles.

Archives Françaises de Pédiatrie, Novembre 1963, 20, n°9, 1063-1103.

NEZELOF C.

L'histiocytose X.

Revue Française et.cliniques et biologiques, Janvier 1966, 11, n° 1 22-39.

OLMER M.J.

Contribution à l'étude du pronostic des réticuloses dites malignes.

Thèse Marseille 1959 n° 118.

./.

ORCHARD N.P.

Letterer-Siwe's syndrome. Report of a case with unusual peripheral blood changes.

Arch. of Diseases of Children, June 1950 vol. 25 n° 122 p. 151-155.

PILIC I.

L'ictère dans la réticulose histio-monocytaire du nourrisson.

Thèse Paris 1962, n°478.

ROSSIER A., CALDERA R., LETAN VINH, NEZELOF C. et Mme BASSET, Paris.

Histiocytose néonatale à localisations multiples avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques.
Effet de la Vincaleucoblastine.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris. 25 Mars - 22 Avril 1966 - 117 n° 5 393-397.

RUFF R.

Aspect hématologique des réticuloses malignes de l'enfant.

Thèse Strasbourf 1966 n° 16.

SACREZ R. et Coll.

Réticuloses observées à la clinique de pédiatrie et puériculture de Strasbourg de 1952 à 1962.

Archives Françaises de Pédiatrie - Mars 1964 , 21, n° 3, 321 - 346.

SACREZ R. et Coll.

Réticulo-histiocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un nouveau-né.

Archives Françaises de Pédiatrie, Paris - 1954, 11, n°2, p. 141-150.

SACREZ R., WILLARD D., LEVY J.M., SUAREZ J.

La réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

Pédiatrie, Janv.Fév. 1964 - 19, n° 1, 103-111.

./.

SCHWEIN M.L.

Réticulo-histiocytose maligne du nouveau-né.

Thèse Strasbourg 1965 n° 69.

SCHWEISGUTH O. (Melle), NEZELOF C. , BASSET F. (Mme).

Deux cas d'histiocytose X du jeune enfant avec présence de filaments d'apparence virale dans les lésions cytologiques.

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris - 25 Mars - 22 Avril 1966 - 117 n° 5 399-400.

VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYS, GARNIER et PLEY.

La maladie de Letterer Siwe. Sa place dans le cadre des réticulo-endothelioses. Etude d'une forme ictérique de cette affection.

Archives Françaises Pédiatrie 1951, 8, n° 3 - 225-244.